

2-(alpha-hydroxypentyl) benzoate and its preparing process and usage**Publication number:** CN1382682**Publication date:** 2002-12-04**Inventor:** YANG JINGHUA (CN); WANG XIAOLIANG (CN); XU ZHIBIN (CN)**Applicant:** INST OF MEDICAL MATERIALS CHIN (CN)**Classification:****- International:** **A61P7/02; A61K31/192; A61P9/10; A61P43/00; C07C51/09; C07C65/01; A61P7/00; A61K31/185; A61P9/00; A61P43/00; C07C51/09; C07C65/00;** (IPC1-7): C07C65/03; A61K31/19; A61P9/10; C07C51/00**- european:** C07C65/01**Application number:** CN20011009795 20010426**Priority number(s):** WO2002CN00320 20020509**Also published as:**EP1508561 (A1)
WO03095412 (A1)
CA2485479 (A1)
AU2002252949 (A)
CN1243541C (C)**Report a data error he****Abstract of CN1382682**

A novel compound 2-(alpha-hydroxypentyl) benzoate, its preparing process, the medicinal composition using the said compound as active component and the application of said compound in preventing and treating cardioischemia, cerebroischemia, and cardiac or cerebral arterial embolism are disclosed.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C 65/03

[12] 发明专利申请公开说明书

C07C 51/00 A61K 31/19

A61P 9/10

[21] 申请号 01109795.7

[43] 公开日 2002 年 12 月 4 日

[11] 公开号 CN 1382682A

[22] 申请日 2001.4.26 [21] 申请号 01109795.7

[71] 申请人 中国医学科学院药物研究所

地址 100050 北京市宣武区先农坛街一号

[72] 发明人 杨靖华 王晓良 徐志斌 彭 英

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

代理人 程 伟

权利要求书 3 页 说明书 16 页 附图 0 页

[54] 发明名称 2-(α -羟基戊基)苯甲酸盐及其制法和用途

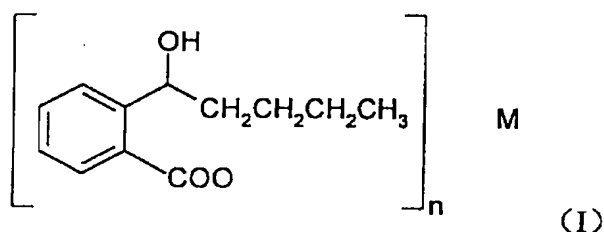
[57] 摘要

本发明涉及一种新的化合物 2-(α -羟基戊基)苯甲酸盐,及其制备方法和以该化合物为活性成分的药物组合物,还涉及该化合物在预防和治疗心、脑缺血、心脑血管阻塞等方面的应用。

ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

1.一种如通式 I 的化合物:



其中, M 是一价金属离子, 或是二价金属离子, 或是有机碱基。

2.按照权利要求 1 的化合物, 其中 $n=1$, 或 $n=2$ 。

3.按照权利要求 1 的化合物, 其中 M 为钾离子、钠离子或锂离子。

4.按照权利要求 1 的化合物, 其中 M 为钙离子、镁离子或锌离子。

5.按照权利要求 1 的化合物, 其中 M 为苯胺基、苄氨基、吗啉基, 或二乙胺基。

6. 如权利要求 (1) 通式 I 中 的 M 为一价金属离子化合物的制备方法:

将当量的消旋 3-正丁基异苯并呋喃-1-(3H)-酮溶于水解开环溶剂介质中, 加入等当量的或稍过量的一价碱, 在 $10\sim 100^{\circ}\text{C}$ 的温度条件下使消旋 3-正丁基异苯并呋喃-1-(3H)-酮发生开环解离反应, 得到 M 为一价金属离子的化合物 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸盐。

7. 根据权利要求 6 所述的制备方法, 其特征在于该方法所使用的开环解离反应的溶剂介质可以是甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇, 水或水-醇(酮)混合物中的任一种; 一价碱可以是无机碱, 如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂中的任一种, 或有机碱如甲醇钠(钾)、乙醇钠(钾)中的任一种。

8. 如权利要求 1 的通式 (I) 中 M 为二价金属离子化合物的制备方法:

将通式 (I) 中 M 为一价金属离子的化合物 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸盐(如钾盐、钠盐)溶于溶剂介质中后, 加入等当量或稍过量的二价金属盐, 在室温条件下使其发生交换反应, 得到通式 I 中 M 为二价金属离子的化合物 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸盐。

9. 根据权利要求 8 所述的制备方法, 其特征在于该方法所使用的溶剂介

质可以是甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇，水或水-醇（酮）混合物中的任一种；所使用的二价金属盐可以是氯化镁、氯化钙、氯化锌中的任一种。

10. 一种制备如权利要求 1 所述的通式 I 化合物的方法

(1) 将通式 (I) 化合物中 M 为一价金属离子的 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸盐溶于溶剂介质中后，加入无机酸调溶液的 pH 值至 6.0~2.0，在-20℃~20℃、优选在 0~-20℃的温度条件下，使 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸盐与无机酸发生酸化反应，生成 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸；

(2) 向上述所得苯甲酸溶液中加入有机提取溶剂，在-20~0℃条件下，提取游离的 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸，得含游离 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸的有机溶液，将该溶液在保存在-20~10℃的温度下保存，优选在-20~0℃以下保存，备用；

(3) 在-10~0℃的温度条件下，向上述所得溶液中加入含有与 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸等当量或稍过量的一价碱溶液，生成通式 (I) 中的 M 为一价金属离子的化合物 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸盐；

(4) 在-10~0℃的温度条件下，向步骤 (2) 中所得含游离 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸的溶液中，加入含有与 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸等当量或稍过量的二价无机碱或二价金属盐溶液，生成通式 (I) 中的 M 为二价金属离子的化合物 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸盐；

(5) 在-10~0℃的温度条件下，向步骤 (2) 中所得含游离 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸的溶液中，加入含有与 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸等当量或稍过量的有机碱，生成通式 I 中 M 为有机碱基的化合物 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸盐。

11. 根据权利要求 10 所述的制备方法，其特征在于酸化反应所使用的酸可以是浓的或稀的盐酸、硫酸中的任一种；酸化反应的温度控制在-20~+20℃之间；用于提取游离 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸的有机溶剂可以是乙醚、乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷、苯、甲苯、石油醚、正己烷、环己烷中的任意一种；一价碱可以是氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、甲醇钠（钾）、乙醇钠（钾）中的任意一种；二价无机金属盐和二价无机碱可以是氯化镁、碳酸镁、氯化钙、碳酸钙、氯化锌、碳酸锌、硫酸镁或氢氧化钙中的任意一种；有机碱可

以是苯胺、苄胺、吗啉、二乙胺中的任一种；所使用的溶剂介质可以是甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇，水或水-醇（酮）混合物中的任一种或乙醚、乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷、苯、甲苯、石油醚、正己烷、环己烷中任意一种。

12.用于治疗 and 预防心、脑缺血性疾病，脑动脉阻塞，改善脑微循环的药物组合物，其特征在于含有治疗有效量的权利要求 1 所述的通式 (I) 化合物和药学上可以接受的载体。

13.如权利要求 1~5 中任意一项的化合物在制备预防和治疗心、脑缺血性疾病，心、脑动脉阻塞药物中的应用。

14.如权利要求 13 所述的应用，其特征在于该化合物可制成片剂、胶囊剂、冻干剂或针剂。

2- (α -羟基戊基) 苯甲酸盐及其制法和用途

本发明涉及一种新的化合物 2- (α -羟基戊基) 苯甲酸盐, 及其制备方法和以该化合物为活性成分的药物组合物, 还涉及该化合物在治疗心、脑缺血、心脑血管阻塞等方面的应用。

急性缺血性脑卒中是一种发病率高 (12~18/万), 死亡率高 (6~12/万) 的疾病, 严重危害人类健康。幸存者往往留下后遗症, 影响病人生活质量, 也增加患者家庭和社会的负担。为此研究该病的治疗药物极为重要。自上世纪八十年代以来, 很多学者提出能量代谢、兴奋毒、氧化损伤、钙超载等学说, 但仍缺少有效的治疗药物。现有的药物如钙拮抗剂、兴奋性受体拮抗剂和自由基清除剂等, 疗效均不能肯定。目前临床上所使用的溶栓药为 t-PA 等治疗缺血性脑卒中 (发病后 6 小时内用药) 虽收到较好效果, 但尚未解决出血率高的危险性。因此寻找治疗缺血性脑卒中的新药一直是人们关注的热点。

冠心病也是一种严重危害人类健康的疾病。由于冠状动脉粥样硬化及血栓的形成, 引起心肌缺血性损伤。因而寻找防止冠状动脉粥样硬化、阻止血栓形成及扩张冠状动脉的新型药物, 一直是心血管药物研发的前沿性工作

本发明的目的在于提供一种具有明显的抗血小板凝结及改善脑微循环, 并对心、脑缺血, 心脑血管阻塞具有药物活性的新的化合物 2- (α -羟基戊基) 苯甲酸盐。

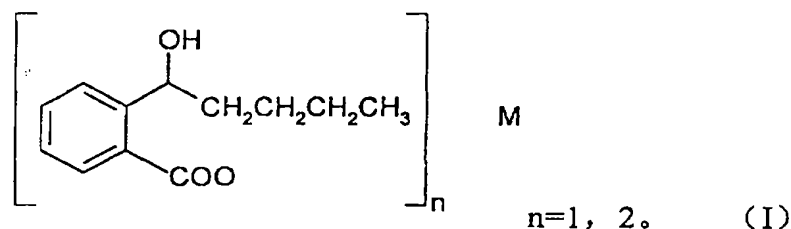
本发明的另一目的是提供一种制备 2- (α -羟基戊基) 苯甲酸盐的合成方法。

本发明的进一步的目的是提供一种预防和治疗心、脑缺血、心脑血管阻塞的药物组合物。

本发明的另一目的是提供上述化合物和组合物在制备预防和治疗

心、脑缺血和心、脑动脉阻塞及改善脑微循环等药物中的应用。

为了完成本发明的目的，事实上，本发明提供一种化合物，即 2-(α -羟基戊基)苯甲酸盐，它具有如下通式 (I) 的结构：



其中，M 可以是一价金属离子如 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ 等；也可以是二价金属离子如 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 等；或是有机碱基如苯胺基、苄胺基、吗啉基、二乙胺基等。

本发明化合物的制备方法如下：

1. 通式 (I) 中 M 为一价金属离子的本发明化合物 2-(α -羟基戊基)苯甲酸盐制备方法

将当量的消旋 3-正丁基异苯并呋喃-1-(3H)-酮溶于水解开环溶剂介质中，加入等当量的或稍过量的一价碱，在 10~100℃ 的温度条件下使消旋 3-正丁基异苯并呋喃-1-(3H)-酮发生开环解离反应，反应时间为 0.5 - 6 小时，即可制得通式 (I) 中 M 为一价金属离子的本发明化合物 2-(α -羟基戊基)苯甲酸盐。

其中，开环解离反应的溶剂介质可以是甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇，水或水-醇（酮）混合物中的任一种。

所使用的结晶溶剂可以是甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、氯仿、乙醚、二氯甲烷、苯、甲苯、石油醚或上述结晶溶剂中的两种或三种不同比例的混合溶剂中的任一种；一价碱可以是，例如化学纯的，无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等，或化学纯有机碱如甲醇钠（钾）、乙醇钠（钾）等。

2. 通式 (I) 中 M 为二价金属离子的本发明化合物 2-(α -羟基戊基)苯甲酸盐制备方法

将通式(I) M 为一价金属离子的本发明化合物 2-(α -羟基戊基)苯甲酸盐(如钾盐、钠盐)溶于溶剂介质中后,加入等当量或稍过量的二价金属盐,例如化学纯的二价金属盐,在室温条件下使其发生交换反应,反应时间为 0.5-10 小时,再经过常规操作处理和结晶纯化,即可得通式(I)中 M 为二价金属离子的本发明化合物 2-(α -羟基戊基)苯甲酸盐。

其中,溶剂介质可以是甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇,水或水-醇(酮)混合物中的任一种;所使用的二价金属盐可以是氯化镁、氯化钙、氯化锌中的任一种,这些金属盐可以是,例如化学纯金属盐;所使用的结晶溶剂可以是水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、氯仿、乙醚、二氯甲烷,或上述结晶溶剂中的两种或三种不同比例的混合溶剂中的任一种。

3. 通式(I)中 M 为有机碱基的化合物 2-(α -羟基戊基)苯甲酸盐的制备方法

(1) 将本发明化合物 M 为一价金属离子的 2-(α -羟基戊基)苯甲酸盐(如钾盐、钠盐等)溶于溶剂介质中后,加入无机酸调溶液的 pH 值至 6.0~2.0,在-20℃~20℃、优选在-20℃~0℃的温度条件下,使 2-(α -羟基戊基)苯甲酸盐与无机酸发生酸化反应,生成 2-(α -羟基戊基)苯甲酸;

(2) 待上述反应物充分反应后,向其中加入有机提取溶剂,在-20℃~10℃条件下,利用公知的提取分离技术,提取游离的 2-(α -羟基戊基)苯甲酸,得含游离 2-(α -羟基戊基)苯甲酸的有机溶液,将该溶液在-20℃~10℃的温度条件下保存,优选的温度条件为-20~0℃之间,备用;

(3) 在-10~0℃的温度条件下,向上述所得溶液中加入含有与 2-(α -羟基戊基)苯甲酸等当量或稍过量的一价碱溶液,如氢氧化钾醇溶液,反应生成 M 为一价金属离子的本发明化合物 2-(α -羟基戊基)苯甲酸盐,如钾盐,待其充分反应后,采用与制备方法 1 相同的提纯方法,即可制得 M 为一价金属离子本发明化合物 2-(α -羟基戊基)苯甲酸盐;

(4) 在-10~0℃的温度条件下, 向步骤(2)中所得含游离 2-(α -羟基戊基)苯甲酸的溶液中, 加入含有与 2-(α -羟基戊基)苯甲酸等当量或稍过量的二价无机碱或二价金属盐溶液, 如氢氧化钙醇水溶液, 反应生成 M 为二价金属离子的本发明化合物 2-(α -羟基戊基)苯甲酸盐, 如钙盐, 待其充分反应后, 采用与制备方法 2 相同的提纯方法, 即可制得 M 为二价金属离子的本发明化合物 2-(α -羟基戊基)苯甲酸盐;

(5) 在-10~0℃的温度条件下, 向步骤(2)中所得含游离 2-(α -羟基戊基)苯甲酸的溶液中, 加入含有与 2-(α -羟基戊基)苯甲酸等当量或稍过量的有机碱, 如化学纯苯胺, 反应生成 M 为有机碱基的本发明化合物 2-(α -羟基戊基)苯甲酸有机碱盐, 如苯胺盐, 待其充分反应后, 采用与制备方法 2 相同的提纯方法, 即可制得 M 为有机碱基的本发明化合物 2-(α -羟基戊基)苯甲酸有机碱盐。

其中酸化反应所使用的酸可以是浓的或稀的盐酸、硫酸中的任一种; 酸化反应的温度控制在-20~+20℃之间; 用于提取消旋 2-(α -羟基戊基)苯甲酸的有机溶剂可以是乙醚、乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷、苯、甲苯、石油醚、正己烷、环己烷中的任意一种; 一价碱可以是氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、甲醇钠(钾)、乙醇钠(钾)中的任意一种; 二价无机金属盐和二价无机碱可以是氯化镁、碳酸镁、氯化钙、碳酸钙、氯化锌、碳酸锌、硫酸镁、氢氧化钙、氢氧化锌、氢氧化镁中的任意一种; 有机碱可以是苯胺、苄胺、吗啉、二乙胺中的任一种; 溶解 M 为一价金属离子的本发明化合物 2-(α -羟基戊基)苯甲酸苯盐所使用的溶剂介质可以是水, 甲醇-水、乙醇-水、丙酮-水、异丙醇-水混合物中的任一种。

本发明人发现本发明化合物对心、脑缺血具有很好的预防和治疗作用, 并具有抗血小板聚集, 治疗心、脑动脉阻塞, 改善心、脑微循环等药理作用。

本发明的化合物在动物试验中显示出优异的心脏缺血性损伤的保护作用、抗血小板聚集作用和减轻脑动脉阻塞引起的脑组织损伤作用,

而且没有兴奋和导致出血等副作用。

本发明的药物组合物含有治疗有效量的本发明化合物为活性成分，以及含有一种或多种药学上可以接受的载体。

本发明的化合物和药物组合物可用于制备预防和治疗心、脑缺血性疾病，心、脑动脉阻塞，改善心、脑微循环障碍等疾病的药物。

上文所述药学上可接受的载体是指药学领域常规的药物载体，如：稀释剂、赋形剂等；填充剂如淀粉、蔗糖等；黏合剂如纤维素衍生物、藻酸盐、明胶和聚乙烯醇吡咯烷酮；湿润剂如甘油；崩解剂如琼脂、碳酸钙和碳酸氢钠；吸收促进剂如季铵化合物；表面活性剂如十六烷醇；吸附载体如高岭土和皂黏土；润滑剂如滑石粉、硬脂酸钙和镁、聚乙二醇；另外还可在组合物中加入其它辅助剂如香味剂、甜味剂等。

本发明化合物可以组合物的形式通过口服、静脉注射等方式施用于需要这种治疗的患者。用于口服时，可将其制成相应的片剂、粒剂、胶囊剂等；用于注射给药时，可以将其制成注射用的溶液、水或油性悬浮剂等。优选的形式是片剂、胶囊剂和注射剂。

本发明药物组合物的各种剂型可以按照药学领域的常规生产方法制备。例如使活性成分与一种或多种载体混合，然后将其制成所需的剂型。

本发明的药物组合物优选含有重量比为 3:2 的活性成分，最优选的重量比为 1:1 的活性成分。

本发明化合物的使用量可根据用药途径、患者年龄、体重、所治疗的疾病的类型和严重程度等变化，其日剂量可以是 200—600 毫克，优选 100 毫克，可一次或分多次使用。

下面的实施例可以帮助本领域的技术人员更全面地理解本发明，但不以任何方式限制本发明。

实施例 1：消旋 2-(α -羟基戊基)苯甲酸钾盐的制备

将 8.5g(0.045mol)消旋 3-正丁基异苯并呋喃-1-(3H)-酮溶于 20ml 甲醇中，加入 10ml 溶有 2.6g (0.046mol) KOH 的甲醇溶液，不断搅拌下加

热回流 1 小时, TLC 检测(展开剂石油醚: 丙酮=10: 1), 碘蒸气显色, 未检测到原料。将反应液减压浓缩得黄色粘稠物, 加入氯仿约 20ml, 置冰箱中放置结晶。所得粗品以甲醇-氯仿重结晶, 得白色粒状结晶 10.07g, 产率 91.50%。

实施例 2: 消旋 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸钾盐的制备

将 0.63g(3.3mmol)消旋 3-正丁基异苯并呋喃-1-(3H)-酮溶于 10ml 甲醇中, 加入 10ml 溶有 0.19g (3.4mmol)KOH 的水溶液, 不断搅拌下加热回流 1 小时后, TLC 检测(展开剂石油醚: 丙酮=10: 1), 碘蒸气显色, 未检测到原料。将反应液减压浓缩得黄色粘稠物, 加入氯仿约 5ml, 置冰箱中放置结晶。所得粗品以甲醇-氯仿重结晶, 得白色粒状结晶 0.6g, 产率 73.56%。

实施例 3: 消旋 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸钾盐的制备

将 1.96g(8.5mmol)消旋 2-(α -羟基戊基)苯甲酸钠盐溶于 10ml 水中, 置冰盐浴中冷至 0℃左右。用 1N 盐酸酸化至 PH2.0~3.0, 用冷乙醚快速提取(3×20ml)。合并乙醚液, 用无水硫酸钠低温干燥 3 小时, 低温下快速过滤。向滤液中加入溶有 0.58g(4.2mmol)粉末状无水碳酸钾的 20ml 甲醇溶液, 快速搅拌至室温。乙醚液中出现白色固体, 继续静置 24 小时以上, 过滤得白色固体 1.4g, 产率 66.67%。

实施例 4: 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸钾盐的制备

将 1.78g(7.7mmol)消旋 2-(α -羟基戊基)苯甲酸钠盐溶于约 10ml 水中, 置冰盐浴中冷至 0℃左右。用 1N 盐酸酸化至 PH2.0~3.0, 用冷乙醚快速提取(3×20ml)。合并乙醚液, 用无水硫酸钠低温干燥 2 小时, 低温下快速过滤。向滤液中滴入溶有 0.43g(7.7mmol)氢氧化钾的 10ml 甲醇液, 将其连同冰盐浴放至室温, 减压浓缩后用甲醇-乙醚结晶, 过滤得白色固体 1.3g, 产率 68.42%。

由实施例 1, 2, 3, 4 所得消旋 2-(α -羟基戊基)苯甲酸钾盐为白色粒状结晶。

m p 151-152℃

IR (KBr)

3198 cm^{-1} (ν_{OH}), 2933 cm^{-1} (ν_{CH_3}), 1577, 1561 (ν_{COO})

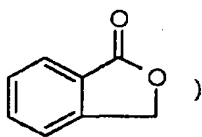
 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,DMSO) δ (ppm)

7.65(dd, $J=6.3\text{Hz}$, 2.7Hz, 1H), 7.17-7.05(m, 3H), 4.32(t, 1H), 3.40(s, 1H), 1.80-1.55(m, 2H), 1.38-1.04(m, 4H), 0.81(t, 3H)

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{K}$ (FW246.35)

	C(%)	H(%)	K(%)
理论值	58.51	6.14	15.87
测定值	58.24	6.01	15.84

MS (EI) m/z 133(50,

**实施例 5: 消旋 2-(α -羟基戊基)苯甲酸钠盐的制备**

将 4.6g(0.024mol)消旋 3-正丁基异苯并呋喃-1-(3H)-酮溶于 20ml 甲醇中, 加入 10ml 溶有 0.86g (0.022mol) NaOH 的水溶液, 不断搅拌下加热回流 2 小时, TLC 检测(展开剂石油醚: 丙酮=10: 1), 碘蒸气显色, 未检测到原料。将反应液减压浓缩得黄色粘稠物, 在氯仿, 丙酮, 乙醚, 甲醇等溶剂中均不结晶。取少量用乙醚-乙酸乙酯(10: 1)结晶得白色固体, 此固体极易吸潮, 过滤时就变为粘稠物。将此黄色粘稠物用乙醚洗涤多次后, 用无水苯多次带尽水, 减压抽干, 得一白色泡沫状固体 3.67g, 产率 65.91%。

实施例 6: 消旋 2-(α -羟基戊基)苯甲酸钠盐的制备

将 7.6g(0.04mol)消旋 3-正丁基异苯并呋喃-1-(3H)-酮溶于 20ml 甲醇中, 加入新制的甲醇钠-甲醇溶液(0.92g, 0.04mol, NaOH)20ml, 不断搅拌下加热回流 2 小时, TLC 检测(展开剂石油醚: 丙酮=10: 1), 碘蒸气显色, 未检测到原料。将反应液减压浓缩得黄色粘稠物, 在氯仿, 丙酮, 乙醚, 甲醇等溶剂中均不结晶。将此黄色粘稠物用乙醚洗涤多次后,

用无水苯多次带尽水，减压抽干，得一白色泡沫状固体 6.4g，产率 69.56%。

实施例 7：消旋 2-(α -羟基戊基)苯甲酸钠盐的制备

将 1.0g(0.004mol)消旋 2-(α -羟基戊基)苯甲酸钾盐溶于 10ml 水中，置冰盐浴中冷至 0℃左右。用 1N 盐酸酸化至 pH2.0~3.0，用冷乙醚快速提取(3×20ml)。合并乙醚液，用无水硫酸钠低温干燥 2 小时，低温下快速过滤。向滤液中加入溶有 0.21g(0.002mol)粉末状碳酸钠甲醇溶液 20ml，反应液变混浊。3 小时后将其连同冰盐浴静置，反应液又变澄清。减压浓缩后得黄色粘稠物，将此黄色粘稠物用乙醚洗涤多次后，用无水苯多次带尽水，减压抽干，得一白色泡沫状固体 0.4g，产率 42.78%。

实施例 8：消旋 2-(α -羟基戊基)苯甲酸钠盐的制备

将 2.4g(0.01mol)消旋 2-(α -羟基戊基)苯甲酸钾盐溶于 20ml 水中，置冰盐浴中冷至 0℃左右。用 1N 盐酸酸化至 pH3.0~4.0，用冷乙醚快速提取(3×20ml)。合并乙醚液，低温下加入溶有 0.39g(0.01mol)氢氧化钠的甲醇溶液 20ml，将其连同冰盐浴静置过夜。减压浓缩后得黄色粘稠物，后处理同实施例 5，得一白色泡沫状固体 1.2g，产率 53.48%。

由实施例 5，6，7，8 所得白色泡沫状固体为产物消旋 2-(α -羟基戊基)苯甲酸钠盐。

IR (薄膜)

3398 cm^{-1} (ν_{OH}), 2969 cm^{-1} (ν_{CH_3}), 1558, 1394 cm^{-1} (ν_{COO})

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,DMSO) δ (ppm)

7.70(dd, $J=6.9\text{Hz}$, 1.8Hz, 1H), 7.17-7.07(m, 3H), 4.39(t, 1H), 1.65-1.48(m,2H),1.39-1.10(m, 4H), 0.83(t, 3H)

实施例 9：消旋 2-(α -羟基戊基)苯甲酸锂盐的制备

将 1.2g(0.006mol)消旋 3-正丁基异苯并呋喃-1(3H)-酮溶于 15ml 甲醇中，加入 0.26g (0.006mol) LiOH H_2O ，在不断搅拌下加热回流 2 小时，TLC 检测(展开剂石油醚：丙酮=10:1)，碘蒸气显色，未检测到原

料。将上述反应液减压浓缩得到白色固体 1.1g, 产率 81.38%。

mp 134-136°C

IR (KBr)

3323 cm^{-1} (ν_{OH}), 2931 cm^{-1} (ν_{CH_3}), 1604, 1414 cm^{-1} (ν_{COO})

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO) δ (ppm)

7.66(dd, 1H), 7.17-7.16(m, 3H), 4.32(t, 1H), 1.78-1.54(m, 2H), 1.27-1.02(m, 4H), 0.84(t, 3H)

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Li}$ (FW214.19)

	C(%)	H(%)	Li(%)
理论值	67.29	7.06	3.24
测定值	67.34	6.87	3.26

实施例 10: 消旋 2-(α -羟基戊基)苯甲酸钙盐的制备

将 1.4g(7.1mmol)消旋 3-正丁基异苯并呋喃-1-(3H)-酮溶于 15ml 甲醇中, 加入 20ml 溶有 0.28g (7.0mmol) NaOH 的水溶液, 不断搅拌下加热回流 2 小时, TLC 检测(展开剂石油醚: 丙酮=10: 1), 碘蒸气显色, 未检测到原料。将 0.4g 氯化钙(4.5mmol)溶于 40ml 水中, 滴加入上述反应液中, 在 60°C 水浴中反应 2 小时, 用 1N 盐酸调节至 PH7 左右, 过滤。滤液减压浓缩至 10ml, 即析出白色固体, 静置 30 分钟后过滤, 滤饼分别用水和甲醇-水(1: 1)混合溶液洗涤至检测不到氯离子, 烘干, 得一白色固体重 1.08g, 产率 33.23%。

实施例 11: 消旋 2-(α -羟基戊基)苯甲酸钙盐的制备

将 1.1g(5.8mmol)消旋 3-正丁基异苯并呋喃-1-(3H)-酮溶于 20ml 无水乙醇中, 加入 10ml 溶有 0.39g (9.8mmol) NaOH 的水溶液, 不断搅拌下加热回流 2 小时, TLC 检测(展开剂石油醚: 乙醚=4: 1), 碘蒸气显色, 未检测到原料。将反应液置冰盐浴中冷至 0°C 左右。用 1N 盐酸酸化至 PH5.0~6.0, 补加乙醇 20ml 使出现的白色固体溶解。低温下加入 0.33g(3.3mmol)碳酸钙粉末强力搅拌并放置过夜, 反应液中析出白色固

体, 过滤, 滤饼用甲醇-水(1: 1)混合溶液洗涤多次后, 烘干, 得一白色固体 0.65g, 产率 24.73%。

实施例 12: 消旋 2-(α -羟基戊基)苯甲酸钙盐的制备

将 0.12g(0.002mol)CaCl₂ 溶于 20ml 水中, 加热至 60℃左右。将含有 0.5g(0.001mol)消旋 2-(α -羟基戊基)苯甲酸钾盐的水溶液 10ml 加入, 片刻后析出白色固体, 继续反应 3 小时, 过滤, 滤饼用热水洗涤后烘干, 得 0.21g 白色固体, 滤液减压浓缩后用热水洗涤后烘干, 又得 0.15g 白色固体, 共计 0.36g, 产率 78.02%。

由实施例 10, 11, 12 所得白色固体为产物消旋 2-(α -羟基戊基)苯甲酸钙盐。

该化合物在 mp 252℃以上分解,

IR (KBr)

3323 cm⁻¹(ν_{OH}), 2931 cm⁻¹(ν_{CH_3}) 1604, 1401 cm⁻¹($\nu_{C=O}$)

¹H-NMR (300MHz,DMSO) δ (ppm)

7.56(d, 1H), 7.24-7.05(m, 3H), 4.55(t, 1H), 1.71-1.52(m, 2H), 1.26-1.04(m, 4H), 0.80(t, 3H)

元素分析 C₂₄H₃₀O₆Ca (FW454.57)

	C(%)	H(%)	Ca(%)
理论值	63.41	6.65	8.82
测定值	63.20	6.61	9.02

实施例 13: 消旋 2-(α -羟基戊基)苯甲酸苄胺盐的制备

将 1.4g(7.1mmol)消旋 3-正丁基异苯并呋喃-1-(3H)-酮溶于 15ml 甲醇中, 加入 20ml 溶有 0.28g (7.0mmol) NaOH 的水溶液, 不断搅拌下加热回流 2 小时, TLC 检测(展开剂石油醚: 丙酮=10: 1), 碘蒸气显色, 未检测到原料。置冰盐浴中冷至 0℃左右。用 1N 盐酸酸化至 PH3.0~4.0, 用冷乙醚快速提取(3×20ml)。合并乙醚液, 用无水 Na₂SO₄干燥后(低温), 过滤, 加入苄胺 0.9ml(8.24mmol), 将其连同冰盐浴静置过夜。减压浓

缩后得黄色粘稠物，用石油醚-乙醚处理得到白色固体 1.07g，用乙酸乙酯重结晶得白色结晶 0.61g，产率 26.28%。

得到化合物的 mp 86-88℃

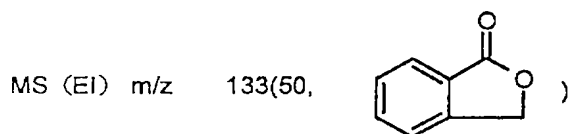
IR (KBr) 3396 cm^{-1} (ν_{NH}), 2927 cm^{-1} (br, ν_{OH}), 1637 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) 1515 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$)

^1H NMR (300MHz, DMSO) δ (ppm)

7.65-7.13 (m, 9H,), 4.67 (t, 1H, CH), 3.95 (d, 2H, CH₂),
1.58-1.66 (m, 2H, CH₂), 1.14-1.34 (m, 4H, CH₂CH₂), 0.82 (t, 3H, CH₃)

元素分析 C₁₉H₂₅NO₃ (FW315.41)

	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	72.35	7.99	4.44
测定值	72.32	7.98	4.76



实施例 14: 药用组合物的制备方法

片剂:

成 分	数 量 (mg/片)
活性成分	200
药用淀粉	50
微晶纤维素	35
硬脂酸镁	0.5
滑石粉	1
羧甲基纤维素钠	5

制备方法: 将活性成分、药用淀粉、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠磨粉, 混匀, 用水均匀润湿, 把湿润后的混合物制成粉, 过筛并干燥, 再过筛, 加入硬脂酸镁、滑石粉, 然后将混合物压片, 加包薄膜衣 (可以选用羟丙基甲基纤维素或同类产品)。活性成分含量为 200 毫克。

实施例 15：药用组合物的制备方法

胶囊剂

成 分	数 量 (mg/胶囊)
活性成分	200
药用淀粉或甘露糖	20~50
甲基纤维素	3~4
交联 PVP	0.5~1

制备方法：按配方将活性成分与助剂混匀后制粒，过筛，把得到的混合物按定量装入胃溶性硬胶囊中，活性成分含量为 200 毫克。

实施例 16：静脉注射剂的制备方法

静脉注射剂：

成 分	数 量
活性成分	50~100 mg/瓶
氢氧化钠	适量
注射用水或盐水	5~50ml

制备方法：将活性成分溶于适量的注射用水中，过滤所得溶液，用适量氢氧化钠将 pH 调至 9.5(调至范围可以在 8.5 – 9.5 之间)在无菌条件下装入瓶中。

实施例 17：静脉注射冻干剂的制备方法

静脉注射冻干剂：

成 分	数 量
活性成分	100mg/瓶
氢氧化钠	适量

制备方法：将活性成分溶于注射用水，用氢氧化钠调节 pH8.5~9.5，过滤溶液，，装瓶冻干得饼状或粉状冻干剂。使用时用 0.9%生理盐水或注射用水或 5%葡萄糖注射液稀释后，进行静脉注射或静脉点滴。

实施例 18：本发明化合物对局部脑缺血大鼠脑梗塞面积的影响

(1) 实验材料与方法

雄性 Wistar 大鼠，体重 250~280g；消旋 2-（ α -羟基戊基）苯甲酸钾盐（Potassium 2-(1-hydroxypentyl)-benzoate, dl-PHPB），用双蒸水配制；红四氮唑（TTC）购自北京化工厂。

大脑中动脉阻断术（MCAO）：动物用水合氯醛（350mg/kg, ip）麻醉后，沿颈正中切口，仔细分离左侧颈内、颈外动脉，将一根长 3.0cm、直径 0.26mm 的尼龙线由颈外动脉插入颈内动脉约 2.0 mm，直至颅内大脑中动脉口处。缝合伤口后放回原笼。全部过程保持室温 24~25℃。

动物分组：（1）给药组 缺血前 30min 灌胃 dl-PHPB 200mg/kg 及 HCl（pH=1.6）0.5ml（造成与人胃液相同的酸环境）；（2）对照组 缺血前 30min 灌胃双蒸水 2.0 ml/鼠及 HCl（PH=1.6）0.5ml。

大鼠 MCAO 后行为评分法：行左侧 MCAO 的大鼠，待其麻醉后 2、24 小时进行行为观察，按以下标准进行打分：（1）提鼠尾离开地面约 1 尺，手术对侧肩内旋、前肢内收者，评为 1 分；（2）将大鼠置平滑地板上，分别推双肩向对侧移动，检查抵抗推动的阻力。向手术对侧推动时阻力下降者，评为 2 分；（3）将大鼠置平滑地板上，围绕手术对侧转圈者，评为 3 分。

TTC 染色测量脑梗塞面积：大鼠一侧 MCAO 后 24 小时，断头取脑，将脑置于冰冷的生理盐水中（0~4℃），10min 后，除去嗅球、小脑及低位脑干后，将冠状切成 5 片。第一刀在大脑前极与视交叉连线中点处；第二刀在视交叉部位；第三刀在漏斗柄部位；第四刀在漏斗柄与后叶尾极之间。然后迅速将脑片置于 5ml 含有 TTC（4%）0.5ml 及 K_2HPO_4 （1M）0.1ml 的水溶液中，避光，37℃温孵 30min，其间每隔 7~8 min 翻动一次，经染色后，正常脑组织呈玫瑰红色，而脑梗塞组织呈白色，且界限分明。温孵完毕后，将白色脑梗塞组织挖下称重，根据“由重量求面积法”计算其占大脑半球总面积的百分比。

（2）实验结果

消旋 2-（ α -羟基戊基）苯甲酸钾盐（dl-PHPB）对永久性 MCAO 大鼠脑梗塞面积的影响：

由表 1 可见给药组脑梗塞面积为 $19.83 \pm 3.53\%$, 对照组脑梗塞面积为 $26.99 \pm 3.51\%$, 经统计学处理, 二者有显著性差异。

表 1:

对照组 Vehicle	本发明化合物(200mg/kg)
30.50%	26.01%
27.08%	20.24%
27.92%	18.24%
30.64%	22.74%
24.87%	16.84%
27.44%	15.93%
20.46%	18.79%
$\bar{X} \pm SD$ $26.99 \pm 3.51\%$	$\bar{X} \pm SD$ $19.83 \pm 3.53\%^{**}$

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs vehicle group. $n=7$

(3) 结论: 消旋 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸钾盐 (dl-PHPB) 可明显减轻大鼠脑动脉阻塞引起的脑组织损伤, 减轻脑梗塞面积。

实施例 19: 本发明化合物对大鼠血小板聚集的影响

本实施例选用:

(1) 动物: 雄性 Wistar 大鼠, 体重 260~280g;

(2) 药品: 消旋 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸钾盐 (dl-PHPB);

试剂: 腺苷二磷酸 (ADP) 购自中科院上海生物化学研究所;

(3) 仪器: 血小板聚集仪 (PAT-4A 型 MEGURO-KU TOKYO JAPAN);

(4) 动物分组: (a) 对照组: 取血前 30 min 按 400mg/kg 双蒸水灌胃; (b) 取血前 30min 按 400mg/kg dl-PHPB 灌胃; (c) 取血前 60min 按 400mg/kg dl-PHPB 灌胃; (d) 取血前 30min 按 200mg/kg dl-PHPB 灌胃。

(5) 实验方法: 大鼠口服消旋 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸钾盐 (dl-PHPB), 分别于给药后 30 分钟、60 分钟于颈动脉取血, 按常规方法制备富血小板血浆 (PRP) 和贫血小板血浆 (PPP), 参照 Born 氏法, 取 PRP 200 μ l, 置于血小板聚集仪上, 37℃ 预温 5 分钟后, 分别加入诱凝剂

ADP 使其终浓度为 $5 \mu\text{mol/l}$, 测定在诱凝剂加入 5 分钟后的血小板最大凝集率。

(6) 实验结果见表 2。表 2 所示出消旋 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸钾盐 (dl-PHPB) 对大鼠 ADP 诱导的血小板凝集作用。

表 2

组别	n	血小板凝集(%)	抑制(%)
Vehicle	7	0.5556 ± 0.0287	——
dl-PHPB(30 分钟, 400mg/kg)	7	$0.4483 \pm 0.0610^{**}$	19.31
dl-PHPB(60 分钟, 400mg/kg)	9	$0.4989 \pm 0.0562^{*}$	10.21
dl-PHPB(30 分钟, 200mg/kg)	8	0.5021 ± 0.0622	9.62

$^{**}P < 0.01$ vs vehicle. $^{*}P < 0.05$, vs vehicle

(7) 结论: 口服给予消旋 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸钾盐 (dl-PHPB), 与对照组相比具有明显的抗血小板聚集作用。

实施例 20: 对大鼠离体心脏缺血-再灌注心率失常的保护作用

本实施例选用:

(1) 动物: 雄性 Wistar 大鼠, 体重 250~300g, 随机分组;

(2) 药品: 消旋 2-(α -羟基戊基) 苯甲酸钾盐 (dl-PHPB);

试剂: NaCl 购自北京化学试剂二厂; KCl 及 MgSO_4 购自北京双环化学试剂厂; KH_2PO_4 购自北京益利精细化学品有限公司; NaHCO_3 购自北京化学试剂公司; 葡萄糖购自北京国华化学试剂厂; CaCl_2 购自 Sigma 公司;

(3) 仪器: Langendorff 灌流装置一套; XD-7100 单道心电图机 (上海医用电子仪器厂);

(4) 实验方法: ①大鼠断头后迅速开胸取出心脏, 置于 4°C K-H 灌流液中排气, 行主动脉插管并固定于灌流装置上; ②K-H 灌流液持续灌流, 流速 6~8 ml/min, 恒温 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 灌注压约 60mmHg, 通氧; ③

将两根铜电极分别接于心尖部和右心房根部，连心电图机及示波器，连续观察并记录心电图（导联）；④在冠状动脉左前降支下穿 3/0 缝线，供结扎用；⑤灌流平衡 10min，并记录正常心电图。⑥将小塑料管一起结扎于冠状动脉左前降支，造成心肌缺血，持续 15min；⑦剪断缝线恢复灌流，观察并记录 30min 内心电图变化（以室颤和室速为主要指标）；⑧将消旋 2-（ α -羟基戊基）苯甲酸钾盐（dl-PHPB）在 PH 为 1.5 的环境中溶解，配成所需浓度后加到 K-H 灌流液中进行实验。

（5）实验结果：

表 3 消旋 2-（ α -羟基戊基）苯甲酸钾盐（dl-PHPB）对大鼠离体心脏缺血-再灌注心率失常的保护作用

组别	n	心率失常持续时间 (min)	室速		阵发性室速	室颤	室性早搏
			发作 (%)	持续时间 (%)	发作 (%)	发作 (%)	发作 (%)
对照组	12	22.5 \pm 9.5	100	8.2 \pm 7.9	66.7	33.3	83.3
dl-PHPB(10 ⁻⁵ mol/L)	6	23.3 \pm 5.8	100	5.0 \pm 6.5	50	33.3	66.7
dl-PHPB(10 ⁻⁴ mol/L)	7	1.7 \pm 0.6***	100	1.1 \pm 0.6**	0*	0	42.9

与对照组相比*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

（6）结论：消旋 2-（ α -羟基戊基）苯甲酸钾盐（dl-PHPB）在浓度为 10⁻⁴mol/L 时，可显著性地缩短大鼠离体心脏缺血-再灌注心率失常的持续时间和室速的持续时间，降低阵发性室速的发生率，对心脏缺血性损伤有明显的保护作用。